

POSICIONAMIENTO SEOM ANTE EL NUEVO REAL DECRETO DE ENSAYOS CLÍNICOS

Madrid, 18 de febrero de 2016 - El día 4 de diciembre de 2015, el Consejo de Ministros aprobó el proyecto de Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos. Su aplicación ha comenzado en enero de 2016 con un periodo de aplicación transitorio hasta mayo de 2016, cuando entrará en vigor definitivamente.

Según el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad la nueva regulación de los ensayos clínicos tiene los siguientes objetivos: simplificar los trámites, incrementar las garantías para los pacientes, potenciar la transparencia y fomentar la investigación de promotores independientes en áreas de interés para el Sistema Nacional de Salud.

Con esta normativa, además, España se adaptará progresivamente al nuevo Reglamento de la Unión Europea N^o 536/2014, que establece procedimientos comunes para la autorización de ensayos clínicos con el fin de que los países europeos tengan una posición única y común -aunque mantiene algunos aspectos en el ámbito puramente nacional.

Desde SEOM hemos analizado exhaustivamente el nuevo reglamento y a continuación reproducimos un artículo con los retos y oportunidades que supone para la Oncología Médica.

Una gran oportunidad

Para la SEOM este RD representa al menos una gran oportunidad que no debemos desaprovechar. El nuevo RD establece el tantas veces reclamado dictamen ético único, por el cual la evaluación y dictamen positivo de un solo Comité de Ética acreditado, además de la preceptiva autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), será suficiente para la aprobación de un ensayo multicéntrico.

Además, el contrato entre el promotor y los centros podrá negociarse en paralelo a la aprobación por el comité ético único, si bien en la normativa posterior de la AEMPS se establece que el promotor presentará una única memoria económica que deberá incluir los aspectos del contrato de todos los centros participantes, lo que se antoja, a priori, muy difícil de llevar a la práctica.

Todo ello, sin duda, acortará los plazos para poner en marcha los estudios, lo cual es una excelente noticia que aumenta el nivel de competitividad de España en este campo. Algunas de las ventajas para la investigación clínica, especialmente para la cooperativa, que el nuevo Real Decreto aporta en relación a la anterior legislación se recogen en la Tabla 1.

Antigua normativa	Nuevo RD
La solicitud del ensayo clínico debía ser enviada a cada uno de los Estados Miembros donde se fuera a realizar el ensayo	Una única europea solicitud será suficiente
La documentación de ensayos multicéntricos debía ser presentada en todos los CEIC y era profusa	Único CEIm. Listado de documentación a presentar proporcionado por la AEMPS
Requerimiento de la documentación en papel en muchos CEIC	Un único portal electrónico para las solicitudes en la UE que signifiquen una única solicitud
Plazos de presentación restringidos (días 1-5 de cada mes). No había evaluaciones mes de agosto	No existen plazos de presentación
Representación de los pacientes poco definida	Uno de los miembros del CEIm será ajeno a la investigación biomédica o a la asistencia clínica y representará los intereses de los pacientes
Solicitud de tasas completas de evaluación por todos los CEICs que evalúan el estudio.	Pago de una única tasa de evaluación. Se fijan tasas reducidas o exención de tasas para los ensayos clínicos sin ánimo comercial ⁽¹⁾
Modelos de contrato específicos de cada centro	Modelo de contrato único válido para todo el Sistema Nacional de Salud. Podrá tramitarse en paralelo a la evaluación y será efectivo cuando el ensayo clínico sea autorizado ⁽²⁾
Requerimiento de la traducción desde el inglés por parte de muchos CEIC	Posibilidad de envío de protocolo en inglés (resumen en español)

- 1 En el Reglamento está previsto que haya un pago único de tasa por país que aún no está vigente. Por tanto, las tasas correspondientes a la AEMPS y al CEIm son las establecidas para la AEMPS y las correspondientes al CEIm evaluador como hasta ahora y deben seguir pagándose por separado. La AEMPS informará puntualmente de cualquier cambio que se produzca a este respecto.
- 2 Todavía no existe un modelo único de contrato, por lo que deben seguir utilizándose los modelos actualmente disponibles.

La aplicación de este RD implicará sin dudas cambios importantes en el funcionamiento actual de los CEICs, que pasan a denominarse CEIm (Comité Ético de Investigación en Medicamentos), ya que cambian notablemente alguna de sus funciones y los plazos de evaluación de los estudios; necesariamente esta situación tendría que llevar a una deseable mayor profesionalización de la actividad de los CEIm. Una consecuencia inmediata será la disminución de los CEIm que estarán disponibles para la evaluación única de un ensayo; de hecho, a fecha de 4 de febrero de 2016, son 59 los CEICs de nuestro país que han mostrado su disposición a actuar como CEIm, adhiriéndose a un memorando de aceptación emitido por la AEMPS, llamando la atención la ausencia en este listado de CEICs de Asturias, Cantabria o Castilla la Mancha. Los CEIm deberán reacreditarse en los próximos 2 años, por lo que es razonable pensar que esta lista tenderá a disminuir.

Participación formal y legal de los pacientes

El Real Decreto también establece de forma más clara la participación formal y legal de los pacientes en los ensayos clínicos, lo que ha sido justamente celebrado por la Plataforma de Organizaciones de Pacientes. Los pacientes deberán estar representados de forma obligatoria en los Comités de Ética de la Investigación. Los pacientes son los destinatarios finales de los avances obtenidos gracias a la

investigación clínica, pero hasta ahora se ha contado poco con ellos a la hora de establecer las necesidades terapéuticas que les son más relevantes.

Los objetivos de los estudios vienen tradicionalmente siendo definidos por el marco regulatorio de aprobación o el interés científico de las preguntas que los estudios tratan de contestar, aspectos que pueden no coincidir plenamente con los intereses de los pacientes. Por ello, SEOM considera también que la incorporación de los pacientes al control de la calidad y oportunidad de los ensayos clínicos es a priori una muy buena noticia. No obstante, la implicación de los pacientes en la investigación clínica representa un reto importante, ya que cambia la cultura de investigación clínica en nuestro país. Para que dicha incorporación se traduzca en resultados positivos para el proceso de investigación y para los propios pacientes, se necesita que las organizaciones de pacientes sean potenciadas.

Las asociaciones de pacientes tienen aun una trayectoria corta en España y, aunque han conseguido logros indiscutibles, necesitan aun profundizar en su desarrollo y funcionamiento para hacer oír su voz con más eficacia. Su labor de defensa de los intereses de los pacientes se verá reforzada por este Real Decreto, pero a cambio de ello deberán ser capaces de designar personas capacitadas e informadas que les representen adecuadamente.

Investigación académica

El Real Decreto pretende también fomentar la investigación no promovida por la industria farmacéutica. Nos detendremos en el análisis de estos ensayos por ser muy relevantes para la Oncología Médica.

Estos ensayos tienen por finalidad el contestar a preguntas que no son prioritarias para la industria farmacéutica, pero sí muy relevantes para los pacientes. Se consideran de bajo nivel de intervención o bajo riesgo, ya que los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual. Un ejemplo de dichos ensayos sería la comparación de dos terapias ya aprobadas para la misma indicación.

Se considera Investigación clínica sin ánimo comercial aquella llevada a cabo por los investigadores sin la participación de la industria farmacéutica o de productos sanitarios que reúna todas las características siguientes.

RESPECTO AL PROMOTOR:

- 1.º El promotor es una universidad, hospital, organización científica pública, organización sin ánimo de lucro, organización de pacientes o investigador individual.
- 2.º La propiedad de los datos de la investigación pertenece al promotor desde el primer momento del estudio.

3.º No hay acuerdos entre el promotor y terceras partes que permitan el empleo de los datos para usos regulatorios o que generen una propiedad industrial.

4.º El diseño, la realización, el reclutamiento, la recogida de datos y la comunicación de resultados de la investigación se mantienen bajo el control del promotor.

5.º Por sus características, estos estudios no pueden formar parte de un programa de desarrollo para una autorización de comercialización de un producto.

RESPECTO AL DISEÑO DEL ESTUDIO:

1.º Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados.

2.º Según el protocolo del ensayo clínico, los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización, o su uso se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en alguno de los Estados miembros implicados.

3.º Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual en alguno de los Estados miembros Implicados.

La aceptación de un ensayo como de bajo nivel de intervención corresponde al CEIm, pero la AEMPS se reserva la capacidad de “contribuir a la coherencia de la clasificación”; estos dos puntos pueden abrir la puerta a cierta discrecionalidad en las decisiones.

Seguro de responsabilidad civil exigido

Asumiendo que en Oncología Médica los ensayos deberán realizarse con fármacos aprobados para la indicación en que el ensayo se realiza, y aceptando la buena voluntad del Ministerio de Sanidad para facilitar este tipo de investigación, creemos que persisten aun muchos interrogantes sobre la viabilidad práctica de estos estudios.

Un aspecto que debe ser aclarado es el seguro de responsabilidad civil exigido para la realización de ensayos clínicos. El Real Decreto establece que *“en el caso de ensayos clínicos encuadrados dentro de la definición de «investigación clínica sin ánimo comercial» se podrá presentar una solicitud sin haber contratado el seguro o garantía financiera a que hace referencia el apartado 2. Sin embargo, en caso de ser favorable el dictamen del CEIm, la resolución de autorización quedará supeditada a la presentación de dicha documentación al propio CEIm en un plazo de treinta días naturales no pudiendo iniciarse el estudio hasta que este considere que se cuenta con el seguro o garantía financiera exigidos. Los daños y perjuicios sobre el sujeto de estudio que pudieran resultar como consecuencia de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención no precisarán estar cubiertos por un contrato de seguro o garantía financiera a los que se refiere el apartado 2 si los mismos estuvieran cubiertos por el*

seguro de responsabilidad civil profesional individual o colectivo o garantía financiera equivalente del centro sanitario donde se lleve a cabo el ensayo clínico”.

Esto supone que bien el centro sanitario debe aportar dicha cobertura, lo cual no está desde luego garantizado, o que el investigador debe disponer un seguro de responsabilidad civil que cubra los ensayos clínicos, lo que hasta ahora no es usual y que supondrá un coste adicional para el mismo.

Aportación de los fármacos

Otro aspecto relevante que definirá la viabilidad de estos ensayos será la provisión de fármacos. Si los hospitales exigen que sean aportados por el promotor académico, como en el caso de los estudios promovidos por la industria farmacéutica, los estudios académicos serán simplemente inviables. El uso de estos fármacos dentro de un ensayo clínico no debería suponer en teoría un incremento del costo del tratamiento de los pacientes, ya que los fármacos probablemente serían usados en todo caso en los mismos pacientes fuera del ensayo. La necesidad de aportación de fármacos por el centro investigador deja la decisión de la realización del ensayo en todo caso en manos del centro y no se establece un procedimiento mediante el cual la Administración pueda recomendar o convencer a los hospitales públicos de que aporten gratuitamente los fármacos.

Además del seguro de responsabilidad civil de los estudios y la aportación de los medicamentos, existe una tercera barrera para que la buena voluntad expresada en el Real Decreto se pueda traducir en la realización de estudios académicos. Un estudio académico debe realizarse con unas garantías de calidad adecuadas o sus conclusiones no serán válidas. Ello supone un gran esfuerzo de recogida de información, incluyendo por ejemplo el registro de pacientes, la recopilación y registro de la información en el cuaderno de recogida de datos (CRD) por parte de los investigadores y sus equipos y la monitorización de los datos por parte del promotor académico.

Todo ello supone un coste económico que el investigador académico sólo podrá asumir si logra financiación para el estudio. Actualmente, las convocatorias públicas de financiación de la investigación no contemplan la financiación de ensayos clínicos, lo que en la práctica podría hacer inviable su realización. Por último, existe el importante problema de la competencia de los estudios de la industria farmacéutica para la misma indicación. Estos estudios aportan los fármacos y proporcionan financiación al hospital y al investigador, con lo cual se financia la infraestructura imprescindible para la correcta conducción del estudio, que incluye entre otros el registro de pacientes, la recogida de datos, la cumplimentación del CRD y la comunicación de efectos adversos del tratamiento.

Los loables intentos de la Administración para proporcionar a los hospitales una infraestructura para la realización de ensayos clínicos académicos, como la plataforma CAIBER, han resultado ineficaces en el caso de ensayos que exigen el

manejo de gran cantidad de datos, como los estudios fase III.

El Real Decreto aporta otras novedades interesantes. Sienta las bases del registro nacional público de ensayos clínicos (REec, disponible en <https://reec.aemps.es>), que cualquier médico o ciudadano puede consultar para identificar los ensayos clínicos autorizados en España y los centros donde se realizan. Este registro puede suponer un enorme avance para la investigación clínica y permitirá un flujo de los pacientes que lo deseen hacia los centros donde se realizan los ensayos clínicos.

En definitiva, para la SEOM el Real Decreto 1090/2015 aporta novedades importantes que reducen la carga burocrática y agilizan los trámites de aprobación de los ensayos clínicos. Ello va a suponer sin duda un aumento de la competitividad de España en la realización de ensayos clínicos cooperativos multinacionales, particularmente de ensayos comerciales. El impacto de las novedades del Real Decreto en la investigación no comercial es menos claro, ya que las buenas intenciones que contiene no se acompañan de medidas concretas que permitan superar las barreras reales para la realización de estos ensayos, discutidas anteriormente.